


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

 **Aktenzeichen:** 102 30 751.2

Anmeldetag: 09. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis
neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

IPC: C 07 D, A 61 K

 Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Wallner

Neu Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

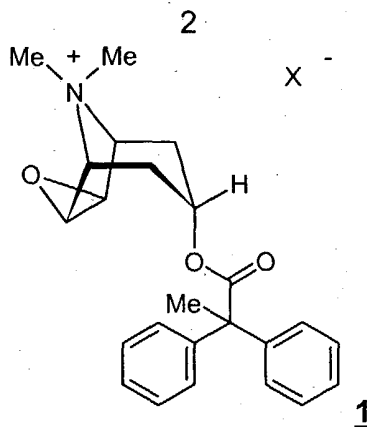
Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

 Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum der Formel **1** gemeinsam mit einem oder
mehreren, bevorzugt einem EGFR-Kinase-Hemmer **2** zur Anwendung gelangen.
Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.
Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der
35 Formel **1**



worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel **1** zur Anwendung, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Methylsulfat, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

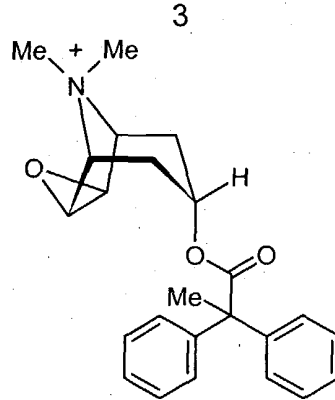
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel **1** zur Anwendung, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel **1**, in dem X^- für Bromid steht.

Die Salze der Formel **1** sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt.

Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



durch Verwendung der Bezeichnung **1'** zu erkennen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen **1** schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation **1'** mit ein.



- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter EGFR-Kinase-Hemmern (im Folgenden **2**) vorzugsweise solche Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(*N,N*-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-{*N*-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-*N*-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-[(*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-



yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-
 (N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-
 1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-
 5 (2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-
 chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-
 amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-
 ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-
 10 (N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-
 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-
 buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-
 15 cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
 yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-
 (tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-
 20 (morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-
 bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-
 4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-
 (4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-
 fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-
 25 chinolin, 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-
 ethyl)amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und
 Mab ICR-62.

Bevorzugt sind die EGFR-Kinase-Hemmer 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 30 aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-
 carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-
 [(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-
 methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-
 35 Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-
 [(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-
 dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-
 Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
 cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-

- diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-

dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin oder 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Besonders bevorzugt sind die EGFR-Kinhase-Hemmer 2 ausgewählt aus der

- 5 Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-
- 10 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- 15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten EGFR-Kinase-Hemmer 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls

20 existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 solche, die ausgewählt sind aus den Salzen der Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Methansulfonsäure.

30 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ

35 dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,
10 die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weiterer, besonders bevorzugter
15 Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung
20 eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit EGFR-Kinase-Hemmer aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch
25 simultane oder sukzessive Applikation.

- Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2
30 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit EGFR-Kinase-Hemmern aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane
35 oder sukzessive Applikation.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden

5 Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 60:1, bevorzugt von 1:200 bis 30:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-
15 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin als EGFR-Kinase-Inhibitoren 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem das Kation 1' und 2 in Verhältnissen von 1:180 bis 15:1, ferner bevorzugt von 1:150 bis 3:1, besonders
25 bevorzugt von 1:100 bis 1:30 enthalten sind.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von
30 1000 bis 100000µg, bevorzugt von 1500 bis 50000µg, besonders bevorzugt von 2000 bis 10000µg, ferner bevorzugt von 2500 bis 7500µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 2500µg, 2550µg, 2600µg, 2650µg, 2700µg, 2750µg, 2800µg, 2850µg,
35 2900µg, 2950µg, 3000µg, 3050µg, 3100µg, 3150µg, 3200µg, 3250µg, 3300µg, 3350µg, 3400µg, 3450µg, 3500µg, 3550µg, 3600µg, 3650µg, 3700µg, 3750µg, 3800µg, 3850µg, 3900µg, 3950µg, 4000µg, 4050µg, 4100µg, 4150µg, 4200µg, 4250µg, 4300µg, 4350µg, 4400µg, 4450µg, 4500µg, 4550µg, 4600µg, 4650µg, 4700µg, 4750µg, 4800µg, 4850µg, 4900µg, 4950µg, 5000µg, 5050µg, 5100µg,

5150µg, 5200µg, 5250µg, 5300µg, 5350µg, 5400µg, 5450µg, 5500µg, 5550µg, 5600µg, 5650µg, 5700µg, 5750µg, 5800µg, 5850µg, 5900µg, 5950µg, 6000µg, 6050µg, 6100µg, 6150µg, 6200µg, 6250µg, 6300µg, 6350µg, 6400µg, 6450µg, 6500µg, 6550µg, 6600µg, 6650µg, 6700µg, 6750µg, 6800µg, 6850µg, 6900µg, 6950µg, 7000µg, 7050µg, 7100µg, 7150µg, 7200µg, 7250µg, 7300µg, 7350µg, 7400µg, 7450µg, 7500µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte

Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 25µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2 enthalten, daß pro Einmalgabe

16,5µg 1' und 2500µg 2, 16,5µg 1' und 3000µg 2, 16,5µg 1' und 3500µg 2, 16,5µg 1' und 4000µg 2, 16,5µg 1' und 4500µg 2, 16,5µg 1' und 5000µg 2, 16,5µg 1' und 5500µg 2, 16,5µg 1' und 6000µg 2, 16,5µg 1' und 6500µg 2, 16,5µg 1' und 7000µg 2, 33,1µg 1' und 2500µg 2, 33,1µg 1' und 3000µg 2, 33,1µg 1' und 3500µg 2, 33,1µg 1' und 4000µg 2, 33,1µg 1' und 4500µg 2, 33,1µg 1' und 5000µg 2, 33,1µg 1' und 5500µg 2, 33,1µg 1' und 6000µg 2, 33,1µg 1' und 6500µg 2, 33,1µg 1' und 7000µg 2, 49,5µg 1' und 2500µg 2, 49,5µg 1' und 3000µg 2, 49,5µg 1' und 3500µg 2, 49,5µg 1' und 4000µg 2, 49,5µg 1' und 4500µg 2, 49,5µg 1' und 5000µg 2, 49,5µg 1' und 5500µg 2, 49,5µg 1' und 6000µg 2, 49,5µg 1' und 6500µg 2, 49,5µg 1' und 7000µg 2, 82,6µg 1' und 2500µg 2, 82,6µg 1' und 3000µg 2, 82,6µg 1' und 3500µg 2, 82,6µg 1' und 4000µg 2, 82,6µg 1' und 4500µg 2, 82,6µg 1' und 5000µg 2, 82,6µg 1' und 5500µg 2, 82,6µg 1' und 6000µg 2, 82,6µg 1' und 6500µg 2, 82,6µg 1' und 7000µg 2, 165,1µg 1' und 2500µg 2, 165,1µg 1' und 3000µg 2, 165,1µg 1' und 3500µg 2, 165,1µg 1' und 4000µg 2, 165,1µg 1' und 4500µg 2, 165,1µg 1' und 5000µg 2, 165,1µg 1' und 5500µg 2, 165,1µg 1' und 6000µg 2, 165,1µg 1' und 6500µg 2, 165,1µg 1' und 7000µg 2, 206,4µg 1' und 2500µg 2, 206,4µg 1' und 3000µg 2, 206,4µg 1' und 3500µg 2, 206,4µg 1' und 4000µg 2, 206,4µg 1' und 4500µg 2, 206,4µg 1' und 5000µg 2, 206,4µg 1' und 5500µg 2, 206,4µg 1' und 6000µg 2, 206,4µg 1' und 6500µg 2, 206,4µg 1' und 7000µg 2, 412,8µg 1' und 2500µg 2, 412,8µg 1' und 3000µg 2, 412,8µg 1' und 3500µg 2, 412,8µg 1' und 4000µg 2, 412,8µg 1' und 4500µg 2, 412,8µg 1' und 5000µg 2, 412,8µg 1' und 5500µg 2.

412,8µg 1' und 6000µg 2, 412,8µg 1' und 6500µg 2 oder 412,8µg 1' und 7000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die

- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das Bromid steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
- 20µg 1 und 2500µg 2, 20µg 1 und 3000µg 2, 20µg 1 und 3500µg 2, 20µg 1 und 4000µg 2, 20µg 1 und 4500µg 2, 20µg 1 und 5000µg 2, 20µg 1 und 5500µg 2, 20µg 1 und 6000µg 2, 20µg 1 und 6500µg 2, 20µg 1 und 7000µg 2, 40µg 1 und 2500µg 2, 40µg 1 und 3000µg 2, 40µg 1 und 3500µg 2, 40µg 1 und 4000µg 2, 40µg 1 und 4500µg 2, 40µg 1 und 5000µg 2, 40µg 1 und 5500µg 2, 40µg 1 und 6000µg 2, 40µg 1 und 6500µg 2, 40µg 1 und 7000µg 2, 60µg 1 und 2500µg 2, 60µg 1 und 3000µg 2, 60µg 1 und 3500µg 2, 60µg 1 und 4000µg 2, 60µg 1 und 4500µg 2, 60µg 1 und 5000µg 2, 60µg 1 und 5500µg 2, 60µg 1 und 6000µg 2, 60µg 1 und 6500µg 2, 60µg 1 und 7000µg 2, 100µg 1 und 2500µg 2, 100µg 1 und 3000µg 2, 100µg 1 und 3500µg 2, 100µg 1 und 4000µg 2, 100µg 1 und 4500µg 2, 100µg 1 und 5000µg 2, 100µg 1 und 5500µg 2, 100µg 1 und 6000µg 2, 100µg 1 und 6500µg 2, 100µg 1 und 7000µg 2, 200µg 1 und 2500µg 2, 200µg 1 und 3000µg 2, 200µg 1 und 3500µg 2, 200µg 1 und 4000µg 2, 200µg 1 und 4500µg 2, 200µg 1 und 5000µg 2, 200µg 1 und 5500µg 2, 200µg 1 und 6000µg 2, 200µg 1 und 6500µg 2, 200µg 1 und 7000µg 2, 250µg 1 und 2500µg 2, 250µg 1 und 3000µg 2, 250µg 1 und 3500µg 2, 250µg 1 und 4000µg 2, 250µg 1 und 4500µg 2, 250µg 1 und 5000µg 2, 250µg 1 und 5500µg 2, 250µg 1 und 6000µg 2, 250µg 1 und 6500µg 2 oder 250µg 1 und 7000µg 2.
- 500µg 1 und 2500µg 2, 500µg 1 und 3000µg 2, 500µg 1 und 3500µg 2, 500µg 1 und 4000µg 2, 500µg 1 und 4500µg 2, 500µg 1 und 5000µg 2, 500µg 1 und 5500µg 2, 500µg 1 und 6000µg 2, 500µg 1 und 6500µg 2 oder 500µg 1 und 7000µg 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.

10

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

15

20

25

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

30

35

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren
 5 appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in
 10 Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.
 15 Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen
 20 eine Feder 8 beweglicher Drücker 8 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend
 25 genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 50mg, bevorzugt von 3 bis 45mg, bevorzugt 5 bis 40 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1' und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

30

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten
 35 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in
5 Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben
10 bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten.
15 All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2
20 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

25 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur
30 Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem
35 geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen

- 5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die
- 10 maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur
- 15 Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure,
- 20 Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können
- 25 auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

30

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

- 35 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare

- 5 Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder

- 10 pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen
- 15 z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu
- 20 den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise

25 Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor

Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid,

- 30 Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

- 35 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 -
5 insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter
10 bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

15

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

20 Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern
25 Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit
30 mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer,
35 besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsstück im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse

zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu
 5 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste
 10 eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.



Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO
 15 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion
 entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es
 die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im
 20 Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den
 Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit
 25 dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.



Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur
 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

30

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der
 Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der
 Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des
 Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des
 Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper
 35 (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der

Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

10



15

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

25



Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

30

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

35

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat[®], dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,
- 20 daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

Zur Darstellung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten und noch nicht im Stand der Technik bekannten Verbindungen 2:

I.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml

35 Tetrahydrofuran wird im Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-

oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun lässt man das Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet. Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.

10 Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),
 R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567, 569 [M-H]⁺

15 Analog zu I.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 581, 583 [M-H]⁺

II.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

25 Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 30 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockeneis/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man lässt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die 35 Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es

bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte Produkt wird mit wenig *tert.* Butylmethylether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert.* Butylmethylether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (60 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

10 Analog zu II.) werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M-H]⁺

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_f -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550, 552 [M+Na]⁺

20

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

25

III.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raum-

30

temperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetra-

35

hydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird

chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

5 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 498, 500 [\text{M}+\text{H}]^+$

Analog zu III.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 510, 512 [\text{M}-\text{H}]^+$

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 470, 472 [\text{M}+\text{H}]^+$

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 488 [\text{M}+\text{H}]^+$

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

25 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 502 [\text{M}+\text{H}]^+$

IV.) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[[4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

30

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.86 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

35 Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit.

Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in

50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6.7 ml Hünigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingengt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.

Aubeute: 326 mg (20 % der Theorie)
 Schmelzpunkt: 122-124°C
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

15 Analog zu IV.) wird folgende Verbindung erhalten:
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
 R_F-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
 Massenspektrum (EI): m/z = 627, 629 [M]⁺

20 V.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),
 R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
 35 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 570, 572 [M+H]⁺

VI.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$

15 Analog zu VI.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_F -Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 540, 542 [M+H]^+$

20

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F -Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 556, 558 [M+H]^+$

VII.) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

30 Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 485, 487 [M-H]⁺

5 Analog zu VII.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

VIII.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcroton-säurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raum-temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog zu VIII). werden folgende Verbindungen erhalten:

35 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 532$ [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

5

(3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 502$ [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

10

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 488$ [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15

(5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 514$ [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

20

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺

25

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

30

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 528, 530$ [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

35

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(*N*-cyclopropyl-*N*-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 508, 510$ [M-H]⁺

Schmelzpunkt: 140°C

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 110-112°C

5

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

10 90:10:0.1)

Nachfolgend werden erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen, enthaltend die beiden Komponenten 1 und 2 beschrieben, ohne allerdings den Kern der Erfindung auf selbige zu beschränken.

15

Formulierungsbeispiele

Inhaltionspulver:

1)

| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|-----------------------------|---------------|
| <u>1</u> '-Bromid | 60 |
| EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u> | 3500 |
| Lactose | 3440 |
| Summe | 7000 |

2)

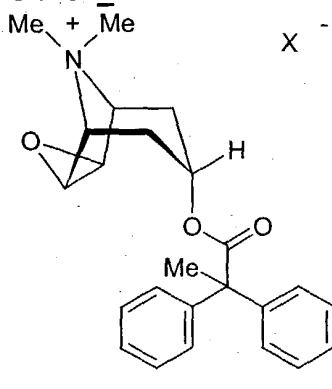
| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|-----------------------------|---------------|
| <u>1</u> '-Bromid | 100 |
| EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u> | 3000 |
| Lactose | 3900 |
| Summe | 7000 |

3)

| Bestandteile | µg pro Kapsel |
|-----------------------------|---------------|
| <u>1</u> '-Bromid | 150 |
| EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u> | 5000 |
| Lactose | 4850 |
| Summe | 10000 |

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika der Formel 1



worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,

in Kombination mit einem oder mehreren EGFR-Kinase-Hemmer (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat bedeutet.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- für Bromid steht.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 35 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 5 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
 20 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-ethoxy-chinolin,
 25 4-[(3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl)amino]-6-(5-{{(2-methansulfonyl-ethyl)amino)methyl}-furan-2-yl})chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 30 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 5 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 15 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
 25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 30 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 35 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 5 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 20 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 25 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 30 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
 35 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 60:1, bevorzugt von 1:200 bis 30:1 liegen.
- 5 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 1000 bis 100000µg, bevorzugt von 1500 bis 50000µg entspricht.
- 10 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 15 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 20 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 25 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 30 14) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 35 15) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12, 13 oder 14.
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

- 5 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 10 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 15 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 20 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 25 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 30 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 35 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.

- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 15 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.

5 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.

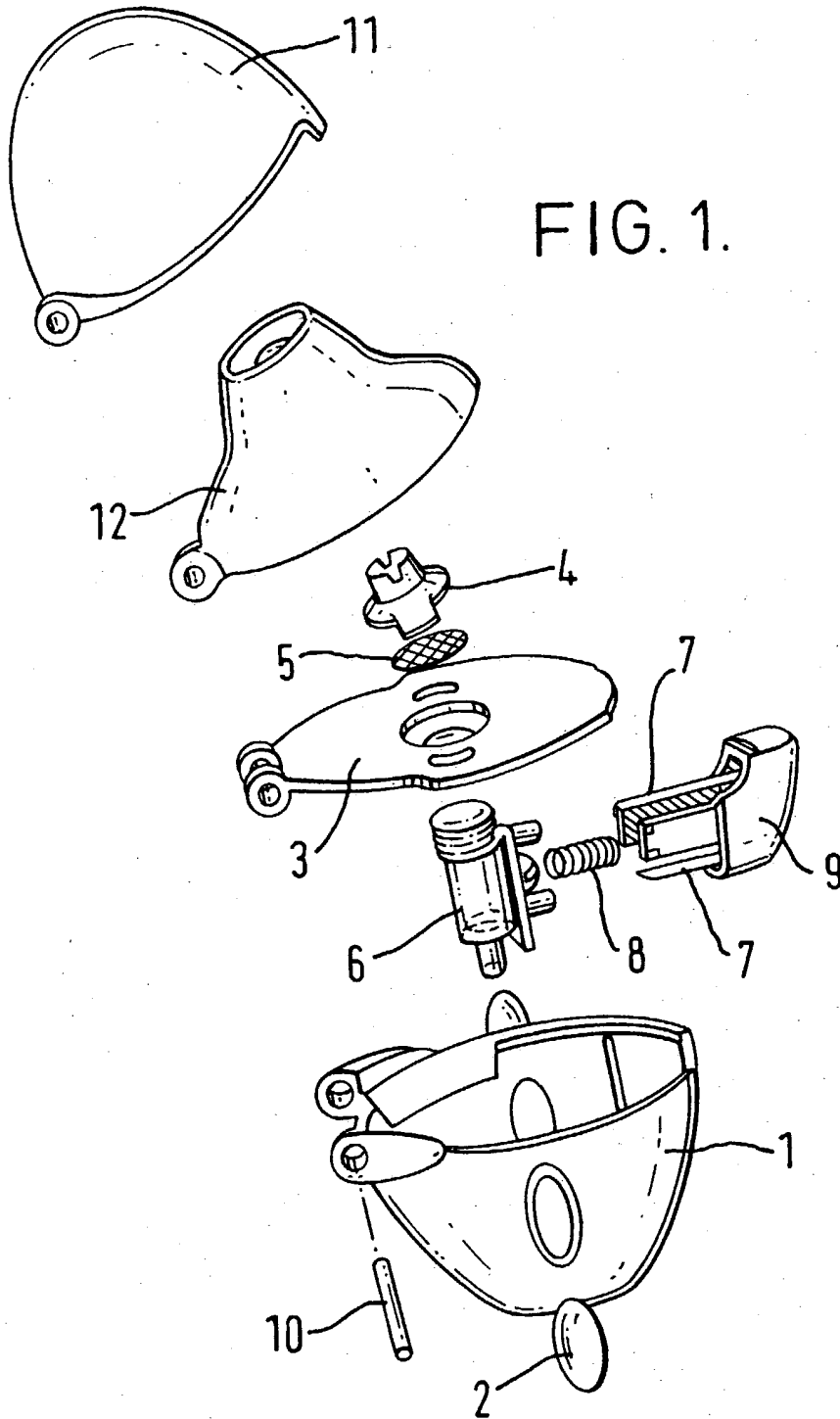
10 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

15 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
5 sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

FIG. 1.



2 / 3

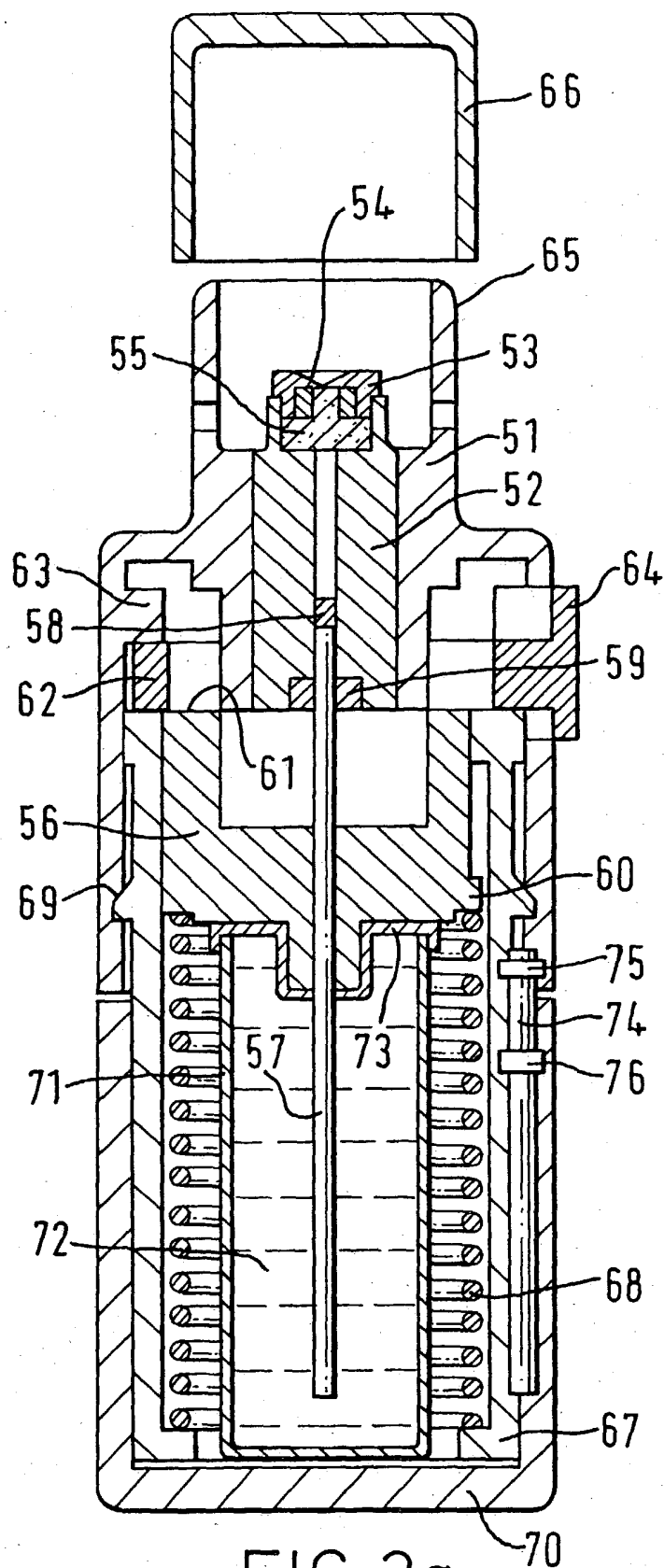


FIG. 2a.

